

中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE  
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS  
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，  
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this  
office of the application as originally filed which is identified hereunder:

申請 日：西元 2002 年 10 月 15 日  
Application Date

申請 案 號：091123737  
Application No.

申請 人：財團法人工業技術研究院  
Applicant(s)

局 長  
Director General

蔡 練 生

發文日期：西元 2003 年 5 月 29 日  
Issue Date

發文字號：09220530230  
Serial No.

申請日期：

案號：

類別：

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	生化標識材料及其製作方法
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 林進益 2. 林康平 3. 林玉娟 4. 施勝銘
	姓 名 (英文)	1. Chin-I Lin 2. Kang-Ping Lin 3. Yuh-Jiuan Lin 4. Shih, Sheng-Ming
	國 籍	1. 中華民國 2. 中華民國 3. 中華民國 4. 中華民國
	住、居所	1. 新竹市光復路二段321號 2. 新竹市光復路二段321號 3. 新竹市光復路二段321號 4. 新竹市光復路二段321號
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	1. 財團法人工業技術研究院
	姓 名 (名稱) (英文)	1. INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE
	國 籍	1. 中華民國
	住、居所 (事務所)	1. 新竹縣竹東鎮中興路四段一九五號
	代表人 姓 名 (中文)	1. 翁政義
	代表人 姓 名 (英文)	1.



申請日期： 案號：

類別：

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

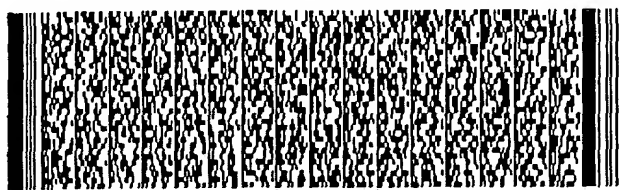
一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	5. 喬瑟夫 6. 張兆綱
	姓名 (英文)	5. Abraham Joseph, K 6. Chao-Kang Chang
	國籍	5. 印度 6. 中華民國
	住、居所	5. 新竹市光復路光明新村67號2樓 6. 新竹市光復路二段321號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



四、中文發明摘要 (發明之名稱：生化標識材料及其製作方法)

本發明提供一種生化標識 (biochemical labeling) 材料及其製作方法，主要將分子拓印 (molecular imprinting) 技術應用於奈米粒子，其製作步驟包括：提供奈米粒子；利用分子拓印技術將模板分子 (template) 與上述奈米粒子結合；聚合上述奈米粒子，以形成一基材 (matrix)，其中均勻分佈有模板分子；以及移除上述模板分子，在原模板分子位置形成識別基及幾何空間之孔洞。藉由此孔洞對模板分子的專一選擇性，並利用奈米粒子在吸附及脫附模板分子之間不同的量子點 (Quantum Dot) 效應，可用於待測物 (analyte) 的分析而作為生化標識材料。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

無

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無

## 五、發明說明 (1)

### 發明領域：

本發明係有關於一種生化標識材料及其製作方法，特別係有關於一種將分子拓印技術應用於奈米粒子之生化標識材料及其製作方法。

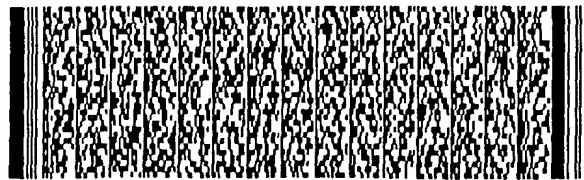
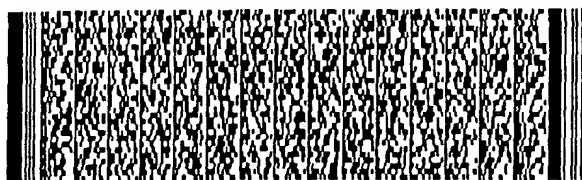
### 相關技術說明：

作為生化標識材料，首先需考慮到對欲分析物質的選擇性，及感測到欲分析物質後用以進行標識的訊號之有效性：如訊號的強度及容易辨識度。

傳統使用的生化標識材料，在加強對欲分析物質的選擇性方面，多利用抗體-抗原 (antibody-antigen) 的選擇性：如利用縮氨酸 (peptide) 等蛋白質做為具有辨識功能之多源抗體 (polyclonal antibody)，其對於分析物 (Analyte) (即為抗原) 具有選擇性，可將之吸附於抗體上；在做為標識的訊號方面，多利用螢光試劑，以發出螢光之波長及強度的變化對欲分析物質加以標識。

隨著奈米科技的進步，也發展出使用半導體奈米晶體 (semiconductor nanocrystals) 作為螢光探針 (fluorescent probes) 而用於生化標識材料。比起傳統方法使用的螢光試劑，螢光試劑的訊號強度較弱、多無法以肉眼觀測，造成辨識的不便；而奈米晶體具有較窄的放射光譜，訊號較強，且可隨不同的辨識標的物對其放射光譜作更多調諧，而其光化學性質也較穩定。

以半導體奈米晶體粒子作為生化標識材料，大多對半

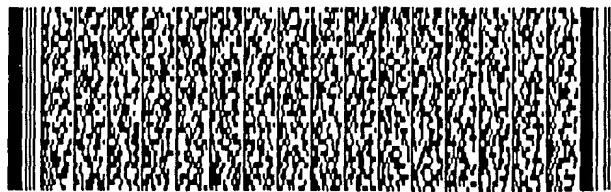
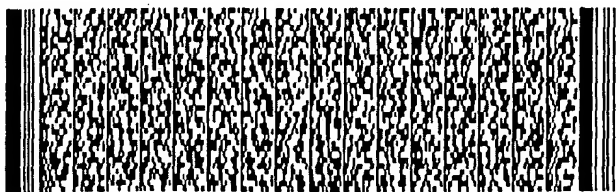


## 五、發明說明 (2)

導體奈米晶體粒子先進行表面官能化改質：將 II-VI 或 III-V 族半導體(可為單一種半導體粒子或兩種半導體以核殼(core shell)方式結合之粒子)與硫醇醋酸(mercaptoacetic acid)反應，形成表面具有羧基(carboxylic acid)之微粒，使此官能化之微粒易溶於水。之後再將蛋白質以共價鏈結方式接於官能化微粒表面，以完成奈米晶體粒子表面改質。由於蛋白質為具有辨識功能之多源抗體，當分析物(即為抗體)吸附於上時，可使奈米晶體粒子產生不同的量子點效應，而作為生化感知之標識(labels)。

如Bruchez等人(Semiconductor Nanocrystals as Fluorescent Biological Labels, Science 281, 2013 (1998))將鎘硒-鎘硫(CdSe-CdS)核殼半導體奈米晶體粒子進行表面第三層矽(silica)改質，使其成為水溶性，再以不同官能基對矽表面進行改質，使其可與生化物質產生作用力。以不同的矽化改質提高量子效應，改進放射性質。並同時研究改變核殼半導體奈米晶體粒子，應用於不同標識探針。其主要用於3T3 老鼠纖維母細胞(mouse fibroblast cells)之螢光標示。

Chan等人(Quantum Dot Bioconjugates for Ultrasensitive Nonisotopic Detection, Science 281, 2016 (1998))研究高螢光性半導體量子點(硫化鋅加蓋鎘硒, Zinc Sulfide-capped cadmium selenide)以共價鏈結方式與生化分子相接，用於超高感度生化識別材料。並



### 五、發明說明 (3)

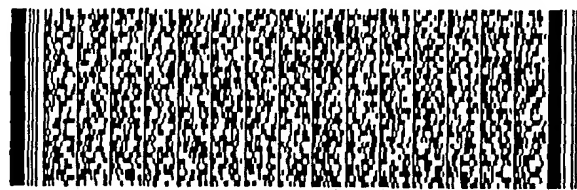
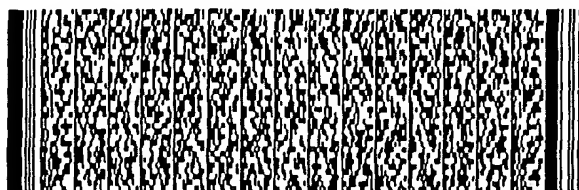
與有機染料，如若丹明紅色染料(rhodamine)比較，發現其螢光標識亮度高達20倍，對於照光漂白(photobleaching)有100倍的穩定性，而其光譜線寬確只有1/3。其合成方法主要以硫化鋅加蓋鎘硒(ZnS-capped CdSe)為核殼結構量子點，再以硫醇醋酸進行表面改質，藉由其羥基與蛋白質共價鏈結在一起，而作為螢光標識用材料。

Tan 等人(US Patent 572469)利用水溶於油(water-in-oil)之微乳化聚合方法(microemulsion)製造金屬銀或鎘及半導體奈米粒子，並與矽酸鹽(silicate)反應，使其奈米粒核表面包覆一層矽酸鹽。矽殼表面再官能化改質，而與蛋白質、抗體或抗原鏈結，而作為標識材料用。

Mirkin 等人(WO Patent 2001073123、2001051665、9804740)合成一奈米粒子-低核甘酸(oligonucleotide)共軛體，以作為偵測核酸。奈米粒子-低核甘酸與核酸結合後，將使顏色改變。

Ewart 等人(WO Patent 9821587)合成omti-human IgG-鹼性磷酸酯媒共軛(alkaline phosphatase conjugate) 包覆 ZnS:Cu:Al 磷光物質奈米粒子作為標識材料。

然而如上述以奈米粒子進行生化標識材料的製作仍具有下列缺點待進一步改善：使用蛋白質抗體的辨識性有





#### 五、發明說明 (4)

限，只限於部分生化物質，且對於多層奈米晶體微粒改質鏈結，會造成放射光譜變寬，光化學性質不穩定。

#### 發明概述

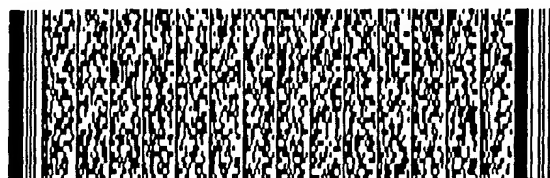
有鑑於此，本發明之目的就在於提出一種專一標識材料及其製作方法，其結合有以奈米粒子進行生化標識材料製作的優點，且對欲分析物質具有較傳統抗體抗原設計更高度的選擇性，並減少對欲分析物質的限制，可用以對更多種物質進行標識。

為達成上述目的，本發明將分子拓印技術應用於奈米粒子，賦予其對欲分析物質標識時的專一選擇性，並擴大其應用範圍至任何化合物，而不限於部分生化物質。且進一步藉由結合奈米粒子的改質技術，提高其標識到欲分析物質時的訊息反應能力。

本發明提供之生化標識材料的製作方法，其步驟主要包括：提供奈米粒子；利用分子拓印技術將模板分子與上述奈米粒子結合；聚合上述奈米粒子，以形成一基材(matrix)，其中均勻分佈有模板分子；以及移除上述模板分子，在原模板分子位置形成識別基及幾何空間之孔洞。

本發明提供之生化標識材料的製作方法，其步驟可進一步包括將奈米粒子經表面官能化改質處理：如利用螢光分子進行改質，或利用電子傳遞分子進行改質。

#### 發明詳述



## 五、發明說明 (5)

本發明提供之生化標識材料，其製作步驟主要包括：提供奈米粒子；利用分子拓印技術將模板分子與上述奈米粒子結合；聚合上述奈米粒子，以形成一基材(matrix)，其中均勻分佈有模板分子；以及移除上述模板分子，在原模板分子位置形成識別基及幾何空間之孔洞。以下利用第1圖輔助敘述此製作步驟。

第1圖為本發明之製作方法之部分示意圖：首先提供複數個奈米粒子0；利用有機連接分子X對奈米粒子0進行表面官能化改質處理；再利用分子拓印技術將模板分子B與上述奈米粒子0結合。其中利用有機連接分子X對奈米粒子0進行表面官能化改質處理的步驟為選擇性實施，亦可直接利用分子拓印技術將模板分子B與上述奈米粒子0結合，而不經表面官能化改質處理。

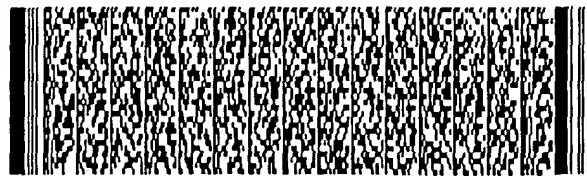
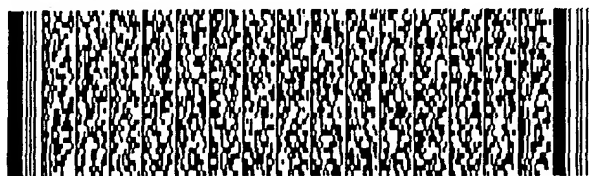
其中0代表奈米粒子，X為有機連接分子、B為模板分子，如生物有機分子。在此0以半導體奈米粒子為例，可為II-VI族與III-V半導體如下：

II-VI：CdS, CdSe, CdTe, ZnS, ZnSe, ZnTe, HgS,

HgSe, HgTe等二價原子與五價原子之結合；以及

III-V：InP, GaP, GaInP<sub>2</sub>, GaAs, InAs, GaN, InN等三價原子與五價原子之結合；

然本發明所使用之奈米粒子並不限於此：其除可為半導體奈米粒子，如為II-VI或III-V族半導體形成之奈米粒子或由兩種以上半導體形成核殼結構所構成之奈米粒子外，亦可為金屬奈米粒子，較佳為如金(Au)、銀(Ag)、鎳(Ni)及



#### 五、發明說明 (6)

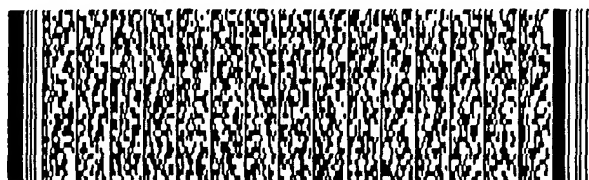
鈷(Co)等金屬；或可為金屬氧化物奈米粒子，較佳為如氧化鐵( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )。

由於半導體奈米粒子0的能階 (band gap) 之能量通常落在可見光至紅外光之光譜間，因此此類奈米粒子通常在外加能量下具有發光的能力。例如光發光 (photoluminescence, PL) 及電發光 (electroluminescence, EL) 等。而其發光之波峰位置與強度，由於受到有機分子X與半導體奈米粒子0之間能量的交互作用，奈米粒子0之發光性質將受到影響：當生物有機分子B接近時，X結構之改變造成其軌域改變，因而與奈米粒子0間之交互作用隨之改變，造成發光強度或波長之不同。

在第1圖之結構中，有機分子X部份具有兩種功用：

(a) 作為能量傳遞；(b) 作為電子傳遞之用。

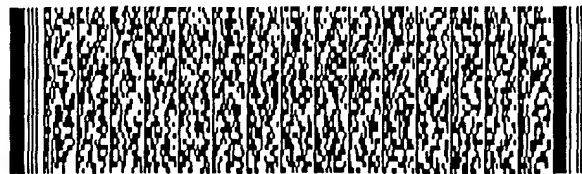
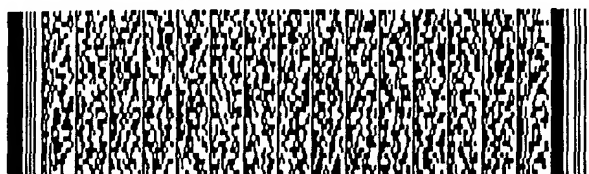
(a) 當X為一螢光分子並且其發光之能量大於半導體奈米粒子0之能階時，在X被激發後，能量將傳遞至半導體奈米粒子0，因而增強半導體奈米粒子0之螢光強度。當X接上生物有機分子B後，由於其螢光量子產率將隨之改變，因而改變半導體奈米粒子0之螢光強度。X可為螢光分子，如具有共振結構之分子、具有電子受體與電子予體之分子以及具有過渡金屬及內過渡金屬之有機分子等，如丹磺醯氯(dansyl-chloride)、蔥(anthracene)、焦油腦(pyrene)、薰草素(coumarine)，或n-乙烯基吡啶(n-vinylcarbazole)及其衍生物。



##### 五、發明說明 (7)

(b) 當X為一電子傳遞分子，如為電子予體 (electron donor) 時，當X被激發後，電子將傳遞至半導體奈米粒子0，因而改變半導體奈米粒子0發射之螢光波長。反之，如X為電子受體 (electron acceptor)，當X被激發後，電子將由半導體奈米粒子0傳遞至有機分子X，同樣會改變半導體奈米粒子0發射之螢光波長。當X接上生物有機分子B後，其電子傳遞之能力將隨之改變，半導體奈米粒子0之螢光波長也將隨之改變。X如為電子予體時可為胺類分子 (amine)、含金屬如Fe, Mn之紫質 (porphine) 分子及有機磷分子等。X如為電子受體時可為碳簇 (fullerene) 分子、芳香族分子 (aromatic)、有機磷化氫 (organophosphine)、醌 (quinone) 或胡蘿蔔素 (carotene) 等分子或其衍生物。

除上述兩種之外，並可利用如(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與(3-氨基丙基)三甲氧基矽烷(3-aminopropyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有可與模板分子產生氫鍵之官能基；或利用4-乙基吡啶(4-Vinyl pyridine)及丙烯基硫醇(Allyl mercaptothiol)反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鍵結構；尚可利用(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與乙烯基三甲氧基矽烷(Vinyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鍵結構等方式，對奈米粒子進行表面官能化

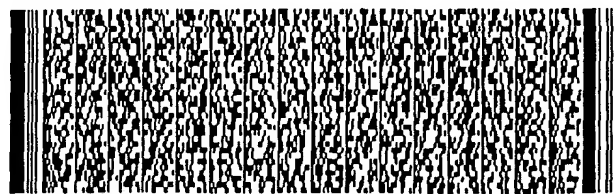
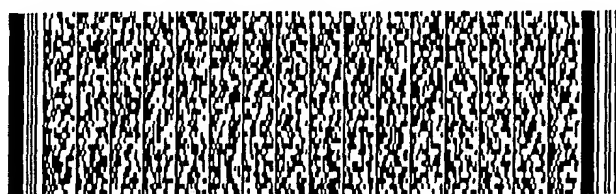


## 五、發明說明 (8)

### 改質處理。

分子拓印過程為將作為模版之生物有機分子B，使其先與一組有效單體先形成複合物。此種複合物之形成，可藉單體與模版之官能基間，彼此形成非共價鍵或共價鍵來達成。接著再與交聯劑作用而產生聚合反應，之後經移除模版後便可於聚合物結構中形成可識別模版分子之材料。如此藉由聚合物與模版分子間官能基之交互作用，便為產生高選擇性聚合物之基礎。反應所得材料如同離子交換樹脂，本質上具大孔徑，且硬度大。樹脂的孔徑結構可允許溶劑與試劑接近反應區，使得模版分子被移除而產生再鍵結反應(若模版分子被聚合物完全包圍，則無法被移除，而該反應區則無鍵結能力)。拓印聚合物攜帶有鍵結區，並具有對欲標識之生物有機分子B之親和能力，功能類似於固態相萃取(solid-phase extraction, SPE)與親和式管柱層析(affinity chromatography)之選擇性吸收劑。

本發明提供之生化標識材料的製作方法，為將改質後表面具有不飽和鍵或特殊官能基半導體奈米晶體粒子，加入特定模板分子、官能性單體、起始劑及架橋劑(crosslinker)，經起始劑作用後，形成基材(matrix)。之後再移除模版分子，而留下具有辨識官能基之立體結構孔洞。如此可將奈米晶體粒子均勻分散於塑膠基材中，亦即使此塑膠基材均勻包含有具有分子辨識功能的官能基。再藉由模版分子吸附與脫附間所產生奈米晶體粒子不同量子點效應，可作為生化標識材料。



## 五、發明說明 (9)

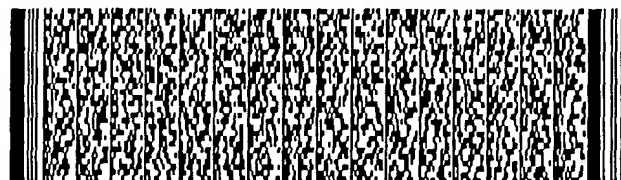
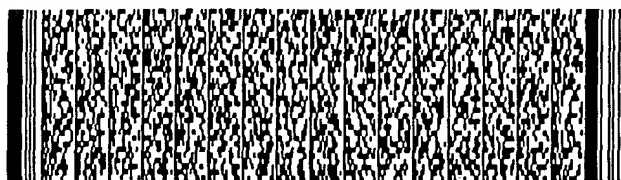
為了讓本發明之上述和其他目的、特徵、和優點能更明顯易懂，下文特舉三較佳實施例，並配合所附圖示，作詳細說明如下：

### 實施例1

首先製備CdSe(ZnS) 核殼半導體晶體粒子。將5g的TOPO置於燒瓶中真空加熱至190℃維持數小時，加入0.5ml TOP後冷卻至60℃。將大約0.1~0.4mmol之CdSe奈米晶體粒子分散於正己烷中，注入於反應槽內，並將溶劑抽乾。以 $ZnEt_2$ 及六甲基二矽硫烷(hexamethyl disilathiane)為Zn及S之前驅物。以當量莫耳量之前驅物溶於2-4 ml TOP並置於充滿惰性氣體之手套箱內。於反應器中將CdSe奈米晶體粒子分散於TOPO及TOP中並且加熱。在 $N_2$ 環境下加入Zn及S之前驅物，充分混合後並冷卻至90℃，繼續攪拌數小時，再以正丁醇及甲醇沉澱出CdSe(ZnS)奈米晶體粒子。經由離心機將半導體奈米晶體粒子分離出。

請參閱第2圖，其係以圖示表示本發明一實施例中CdSe(ZnS)奈米晶體粒子表面官能化之方法。

依據第2圖，本實施例之奈米晶體粒子表面官能化之方法，其步驟為：首先將CdSe(ZnS)奈米晶體粒子溶於含有0.17%(v/v) (3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane), 及 25% 二甲基亞砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)之甲醇溶液中，並調整pH值介於10-11。隔夜攪拌後，溶液以四甲基氫氧化銨



#### 五、發明說明 (10)

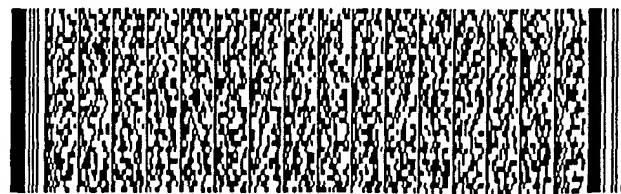
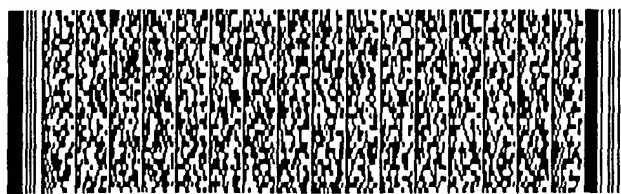
(tetramethyl ammonium hydroxide) 稀釋並在69℃下回流30分鐘，待冷卻後，加入三甲氧基甲矽烷基丙基尿素(trimethoxysilylpropyl urea)、(3-氨基丙基)三甲氧基矽烷(3-aminopropyltrimethoxysilane)之甲醇溶液，攪拌2小時後，加熱回流5分鐘再冷卻。之後加入三甲基氯矽烷(chlorotrimethylsilane)鹽基化溶液，最後以50%丙酮異丙醇溶液，沉澱出具有油脂的固體。

#### 實施例2

首先製備TOP/TOP0包覆CdSe奈米晶體粒子。將TOP0放置於燒瓶中，於真空、180℃下乾燥1小時。將燒瓶充填氮氣並加熱至350℃。將混有CdSe<sub>2</sub>(2.78mmole)之1M TOPSe溶液(4. mmol)及TOP(16ml)注入劇烈攪拌之TOP0中。加入超過量之甲醇，使顆粒變成絨毛結構。再經由離心機分離出絨毛物。此絨毛顆粒物可溶於有機溶劑形成澄清液。

請參閱第3圖，係以圖示表示本發明另一實施例中以CdSe(ZnS)奈米晶體粒子製作生化標識材料之方法。

依據第3圖，首先將本實施例之奈米晶體粒子進行表面官能化，其步驟為：將CdSe(ZnS)先以4-乙基吡啶(4-Vinyl pyridine)進行處理，進行表面官能化改質，接著再注入模版分子，如為咖啡因，及各式官能性單體，如乙二醇二甲基丙烯酸酯(ethylene glycol dimethacrylate, EGDMA)，於60℃甲苯溶劑中形成複合物，加入起始劑過氧化苯(benzoyl peroxide, BPO)後產



## 五、發明說明 (11)

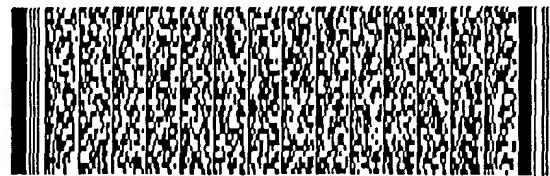
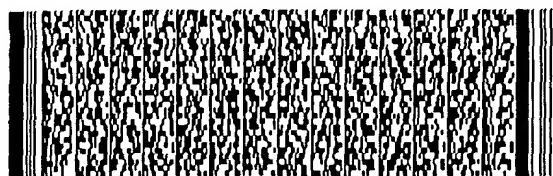
生架橋反應，當移除模版分子將可得到均勻分散的官能化半導體奈米晶體粒子高分子載體(matrix)。上述CdSe(ZnS)、咖啡因、EGDMA、及BPO之用量毫莫耳比為0.8 : 0.8 : 140 : 0.3。

接著利用上述合成出之官能化半導體奈米晶體粒子高分子載體進行模版分子咖啡因的辨識測試。第4a圖為官能化CdSe(ZnS)奈米晶體粒子高分子載體之光發光光譜分析結果，其具有最大放射強度約為520a.u.，在與咖啡因分子結合後，其光發光光譜分析結果如第4b圖所示，其最大放射強度降至約120a.u.，顯示其結合咖啡因分子後，產生明顯的量子點效應，使光發光光譜分析結果產生明顯的改變。

接著再取與咖啡因分子結構型態類似的分子：咖啡鹼(theobromine)、茶鹼(theophylline)對上述合成出之官能化半導體奈米晶體粒子高分子載體進行辨識專一性的測試。第4c圖、第4d圖分別為官能化CdSe(ZnS)奈米晶體粒子高分子載體與咖啡鹼、茶鹼分子反應後之光發光光譜分析結果，相較第4a圖，均不見明顯的差異，可見上述合成出之官能化半導體奈米晶體粒子高分子載體不與咖啡鹼、茶鹼分子結合，顯示其對模版分子咖啡因具有辨識能力，且為高度專一性的辨識能力。

### 實施例3

首先如實施例2中所述方法製備TOP/TOPO包覆CdSe奈





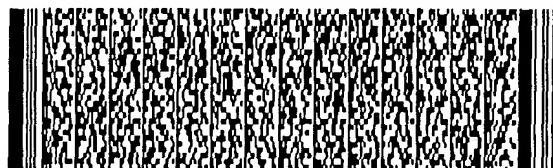
## 五、發明說明 (12)

米晶體粒子。

請參閱第5圖，係以圖示表示本發明另一實施例中以CdSe(ZnS)奈米晶體粒子製作生化標識材料之方法。

依據第5圖，首先對本實施例之奈米晶體粒子進行表面官能化，其步驟為將(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)以 $\text{Na}_2\text{SiO}_2$ 鏈結於CdSe(ZnS)表面，接著加入乙烯基三甲氧矽烷(Vinyltrimethoxysilane)，在微酸觸媒下進行水解縮合反應。形成之產物能與官能性單體，如EGDMA，架橋劑及模版分子T，如為咖啡因，反應形成均勻分散的半導體奈米晶體粒子高分子網狀結構。上述CdSe(ZnS)、咖啡因、EGDMA、及微酸觸媒之用量毫莫耳比為0.8 : 0.8 : 140 : 0.3。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。



## 圖式簡單說明

第1圖係概要地顯示本發明中生化標識材料之製作方法之部分示意圖；

第2圖係以圖示表示本發明一實施例中CdSe(ZnS)奈米晶體粒子表面官能化之方法；

第3圖係以圖示表示本發明另一實施例中以三辛基磷化氫(TOP, Trioctyl phosphine) / 三辛基氧化磷(TOP0, Trioctyl phosphineoxide)包覆CdSe奈米晶體粒子表面，製作生化標識材料的方法；

第4a圖為官能化CdSe(ZnS)奈米晶體粒子高分子載體之光發光光譜分析結果；

第4b圖為官能化CdSe(ZnS)奈米晶體粒子高分子載體與咖啡因分子結合後之光發光光譜分析結果；

第4c圖為官能化CdSe(ZnS)奈米晶體粒子高分子載體與咖啡鹼分子反應後之光發光光譜分析結果；

第4d圖為官能化CdSe(ZnS)奈米晶體粒子高分子載體與茶鹼分子反應後之光發光光譜分析結果；以及

第5圖係以圖示表示本發明又一實施例以TOP/ TOP0，包覆CdSe奈米晶體粒子表面，製作生化標識材料的方法。

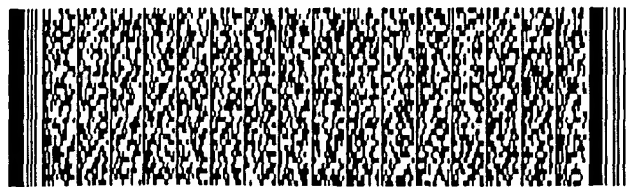
## 符號說明：

O~ 奈米粒子、

X~ 有機連結分子、

T~ 模版分子、

B~ 模板分子。



## 六、申請專利範圍

1. 一種生化標識材料的製作方法，其步驟包括：

(a) 提供奈米粒子；

(b) 利用分子拓印技術將模板分子與上述奈米粒子結合；

(c) 聚合上述奈米粒子，以形成一基材(matrix)，其中均勻分佈有模板分子；以及

(d) 移除上述模板分子，在原模板分子位置形成識別基及幾何空間之孔洞。

2. 如申請專利範圍第1項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子係為金屬。

3. 如申請專利範圍第2項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子係擇自金(Au)、銀(Ag)、鎳(Ni)及鈷(Co)所組成的族群中。

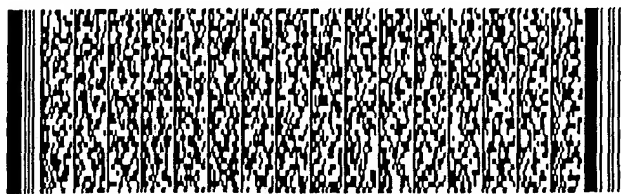
4. 如申請專利範圍第1項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子係為金屬氧化物。

5. 如申請專利範圍第4項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子係為氧化鐵。

6. 如申請專利範圍第1項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子係為半導體。

7. 如申請專利範圍第6項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子係為II-VI或III-V族半導體。

8. 如申請專利範圍第6項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子為兩種以上半導體形成核殼結構所構成。



## 六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第1項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述奈米粒子進一步經表面官能化改質。

10. 如申請專利範圍第9項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用螢光分子進行改質。

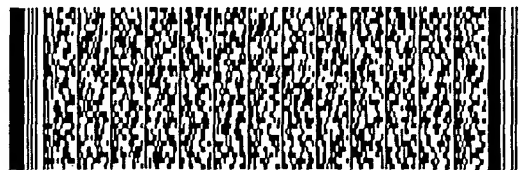
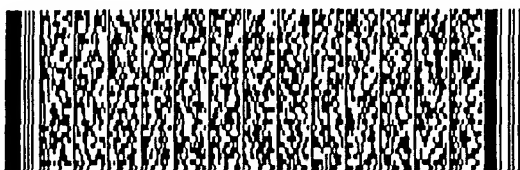
11. 如申請專利範圍第10項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用丹磺醯氯(dansyl-chloride)、蒽(anthracene)、焦油腦(pyrene)、薰草素(coumarine)，或n-乙烯基吡啶(n-vinylcarbazole)及其衍生物。

12. 如申請專利範圍第9項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用電子傳遞分子進行改質。

13. 如申請專利範圍第12項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用胺類分子(amine)、紫質分子(porphine)、碳簇分子(fullerene)、有機磷化氫(organophosphine)、醌或胡蘿蔔素(carotene)等分子或其衍生物。

14. 如申請專利範圍第9項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與(3-氨基丙基)三甲氧基矽烷(3-aminopropyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有可與模板分子產生氫鍵之官能基。

15. 如申請專利範圍第9項所述之生化標識材料的製作



#### 六、申請專利範圍

方法，其中表面官能化改質係利用4-乙基吡啶(4-Vinyl pyridine)及n-乙烯基吡啶反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鍵結構。

16. 如申請專利範圍第9項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用(3-巰硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與乙烯基三甲氧基矽烷(Vinyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鍵結構。

17. 如申請專利範圍第1項所述之生化標識材料的製作方法，其中進一步加入官能性單體、架橋劑、起始劑進行架橋反應。

18. 一種生化標識材料的製作方法，其步驟包括：

(a) 提供半導體奈米粒子，並對其進行表面官能化改質；

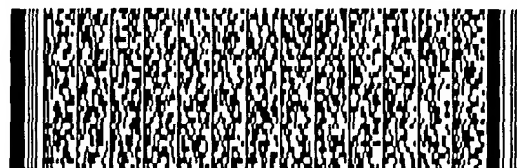
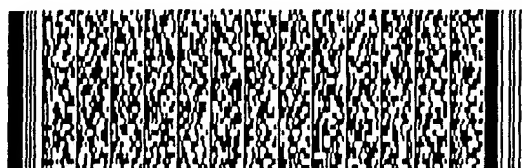
(b) 利用分子拓印技術將模板分子與上述奈米粒子以氫鍵或化學鍵方式結合；

(c) 聚合上述奈米粒子；以及

(d) 移除上述模板分子，形成識別基。

19. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述半導體奈米粒子係為II-VI或III-V族半導體。

20. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中上述半導體奈米粒子為兩種以上半導體形成核殼結構所構成。



#### 六、申請專利範圍

21. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用螢光分子進行改質。

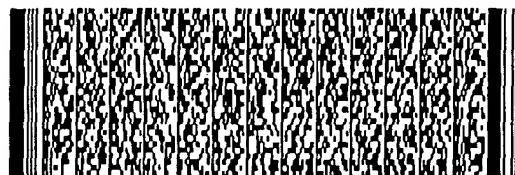
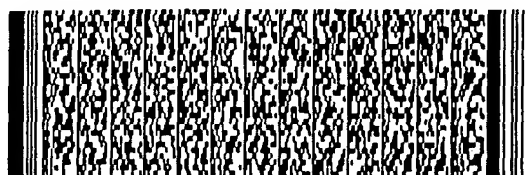
22. 如申請專利範圍第21項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用丹磺醯氯(dansyl-chloride)、蒽(anthracene)、焦油腦(pyrene)、薰草素(coumarine)，或n-乙烯基吡啶(n-vinylcarbazole)及其衍生物。

23. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用電子傳遞分子進行改質。

24. 如申請專利範圍第23項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用胺類分子(amine)、紫質分子(porphine)、碳簇分子(fullerene)、有機磷化氫(organophosphine)、醌或胡蘿蔔素(carotene)等分子或其衍生物。

25. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用(3-巰硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與(3-氨基丙基)三甲氧基矽烷(3-aminopropyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有可與模板分子產生氫鍵之官能基。

26. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用4-乙基吡啶(4-Vinyl pyridine)及丙烯基硫醇(Allyl mercaptothiol)反應，使



#### 六、申請專利範圍

奈米粒子表面具有不飽和雙鏈結構。

27. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中表面官能化改質係利用(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與乙烯基三甲氧基矽烷(Vinyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鏈結構。

28. 如申請專利範圍第18項所述之生化標識材料的製作方法，其中進一步加入官能性單體、架橋劑、起始劑進行架橋反應。

29. 一種生化標識材料，其利用下列方式製作而成：

(a) 提供奈米粒子；

(b) 利用分子拓印技術將模板分子與上述奈米粒子結合；

(c) 聚合上述奈米粒子，以形成一基材(matrix)，其中均勻分佈有模板分子；以及

(d) 移除上述模板分子，在原模板分子位置形成識別基及幾何空間之孔洞，作為生化標識之用。

30. 如申請專利範圍第29項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子係為金屬。

31. 如申請專利範圍第30項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子係擇自金(Au)、銀(Ag)、鎳(Ni)及鈷(Co)所組成的族群中。

32. 如申請專利範圍第29項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子係為金屬氧化物。



## 六、申請專利範圍

33. 如申請專利範圍第32項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子係為氧化鐵。

34. 如申請專利範圍第29項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子係為半導體。

35. 如申請專利範圍第34項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子係為II-VI或III-V族半導體。

36. 如申請專利範圍第34項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子為兩種以上半導體形成核殼結構所構成。

37. 如申請專利範圍第29項所述之生化標識材料，其中上述奈米粒子進一步經表面官能化改質。

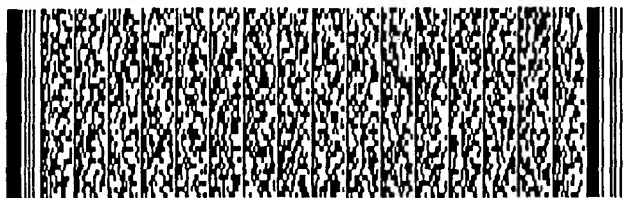
38. 如申請專利範圍第37項所述之生化標識材料，其中表面官能化改質係利用螢光分子進行改質。

39. 如申請專利範圍第38項所述之生化標識材料，其中表面官能化改質係利用n-乙炔基吡啶、蒽(anthracene)、焦油腦(pyrene)、薰草素(coumarine)，或n-乙炔基吡啶(n-vinylcarbazole)及其衍生物。

40. 如申請專利範圍第37項所述之生化標識材料，其中表面官能化改質係利用電子傳遞分子進行改質。

41. 如申請專利範圍第40項所述之生化標識材料，其中表面官能化改質係利用胺類分子(amine)、紫質分子(porphine)、碳簇分子(fullerene)、有機磷化氫(organophosphine)、醌或胡蘿蔔素(carotene)等分子或其衍生物。

42. 如申請專利範圍第37項所述之生化標識材料，其





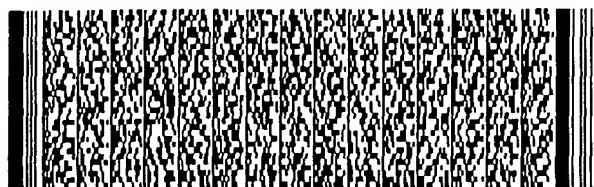
#### 六、申請專利範圍

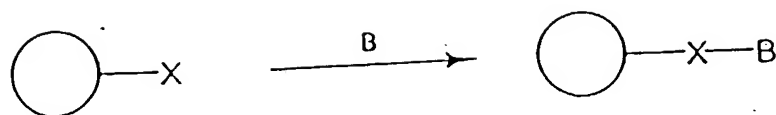
中表面官能化改質係利用(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與(3-氨基丙基)三甲氧基矽烷(3-aminopropyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有可與模板分子產生氫鍵之官能基。

43. 如申請專利範圍第37項所述之生化標識材料，其中表面官能化改質係利用4-乙基吡啶(4-Vinyl pyridine)及丙烯基硫醇反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鏈結構。

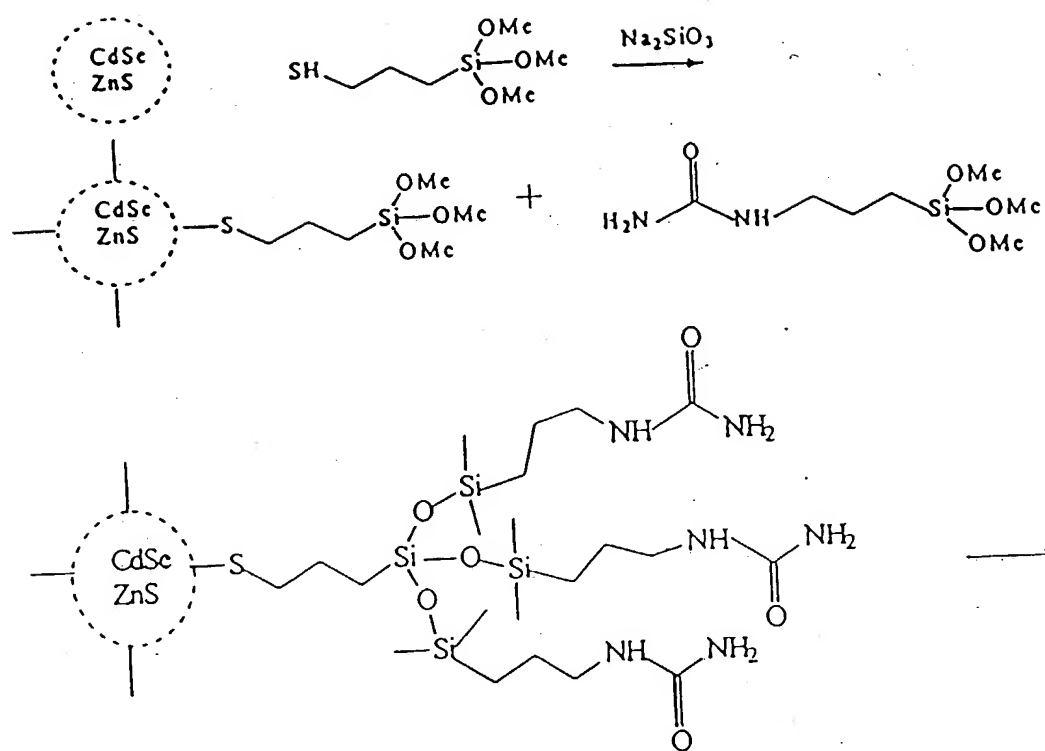
44. 如申請專利範圍第37項所述之生化標識材料，其中表面官能化改質係利用(3-氫硫基丙基)三甲氧基矽烷((3-mercaptopropyl) trimethoxy silane)與乙烯基三甲氧基矽烷(Vinyltrimethoxysilane)反應，使奈米粒子表面具有不飽和雙鏈結構。

45. 如申請專利範圍第29項所述之生化標識材料，其製作步驟中進一步加入官能性單體、架橋劑、起始劑進行架橋反應。

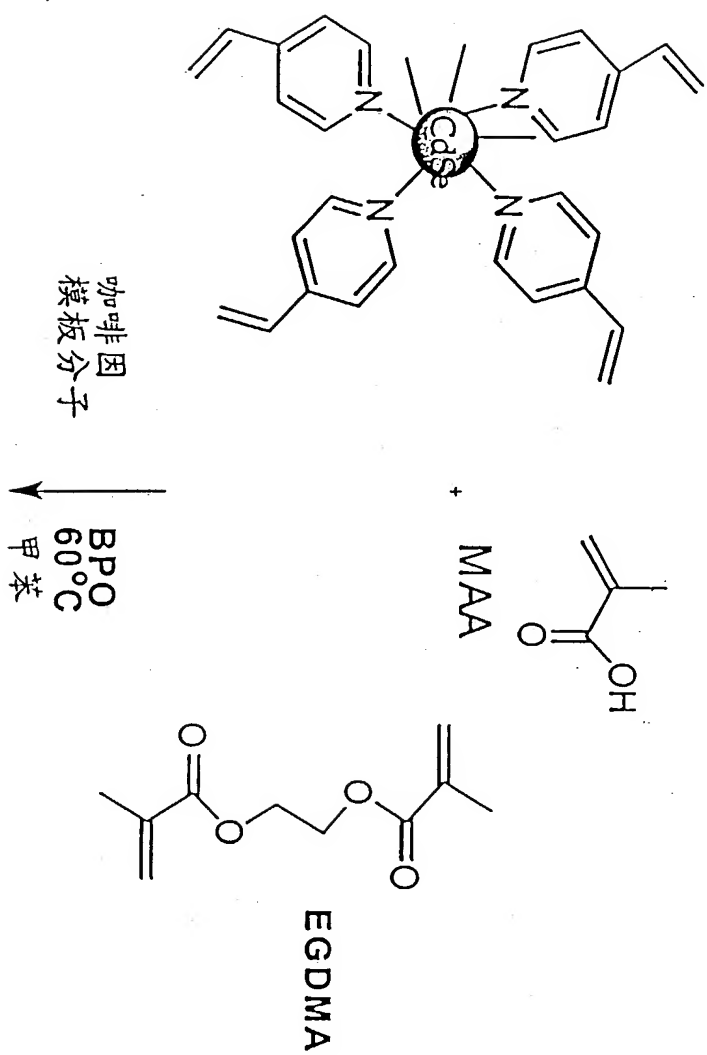




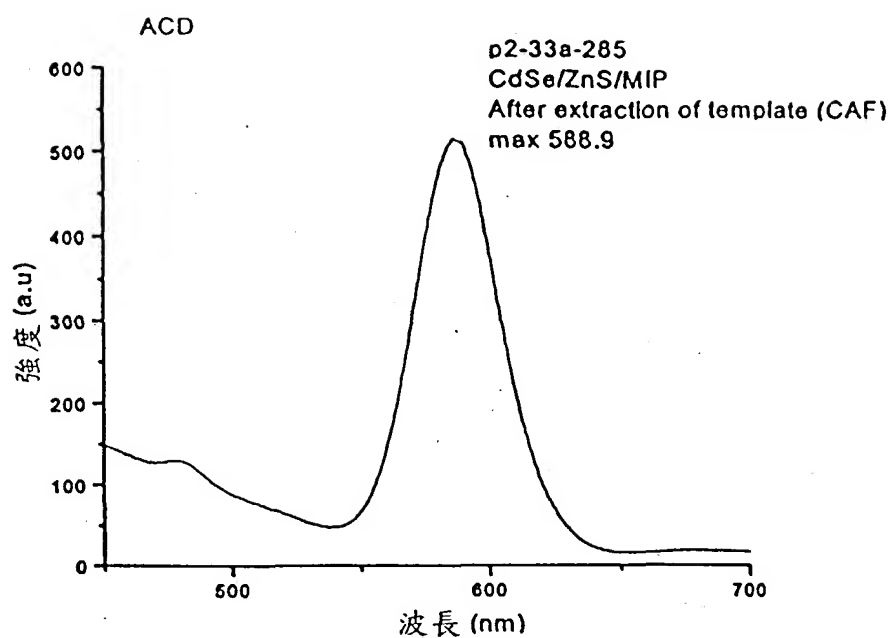
第 1 圖



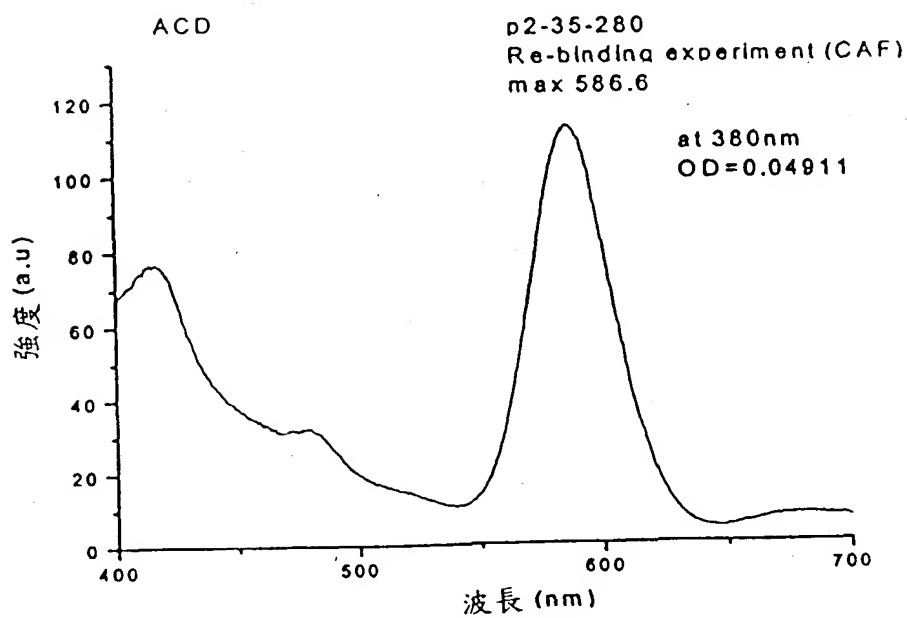
第 2 圖



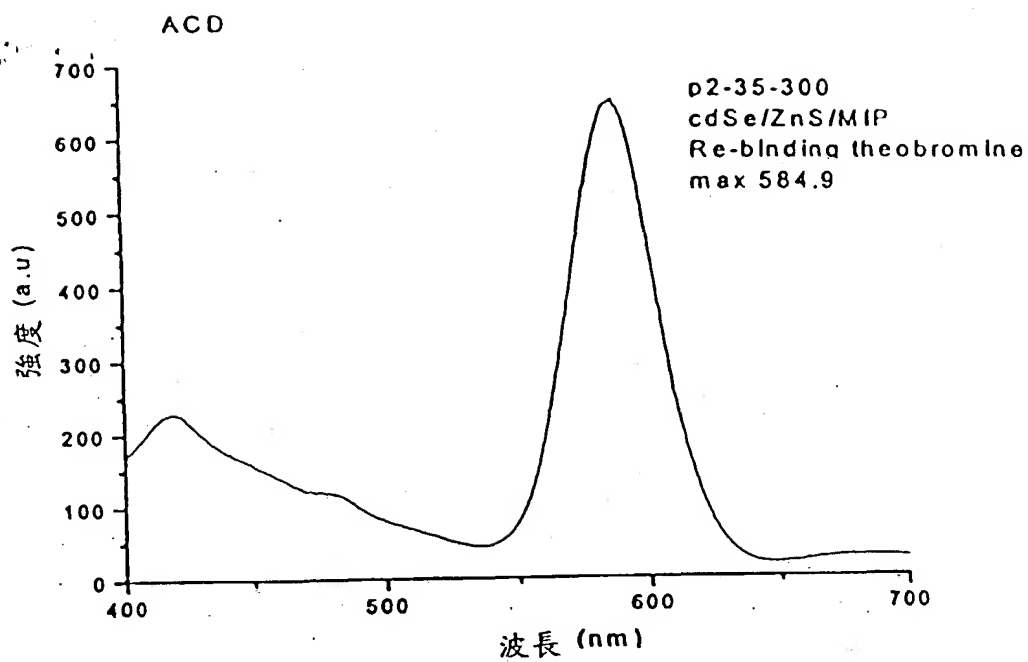
第 3 圖



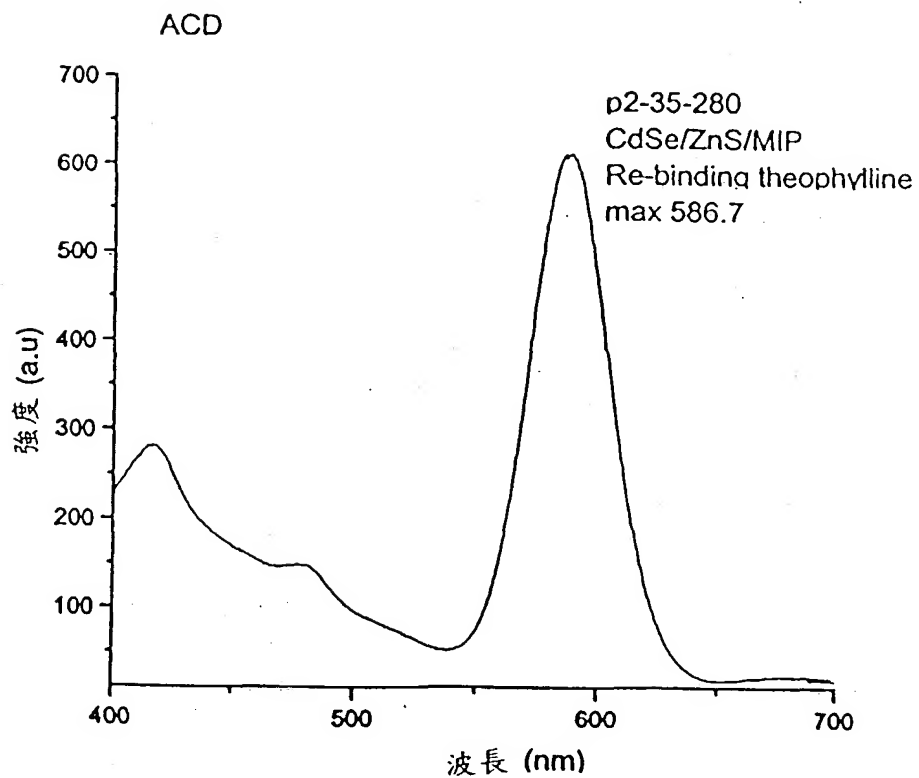
第 4a 圖



第 4b 圖



第 4c 圖

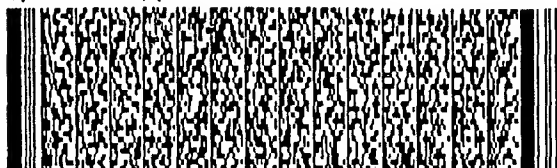


第 4d 圖

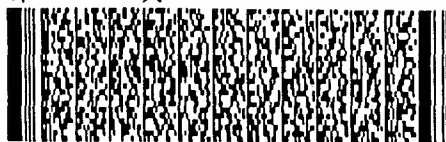


第 5 圖

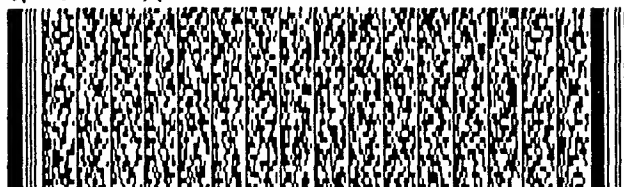
第 1/24 頁



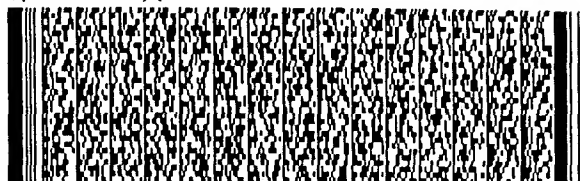
第 2/24 頁



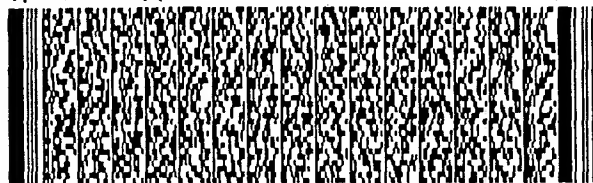
第 3/24 頁



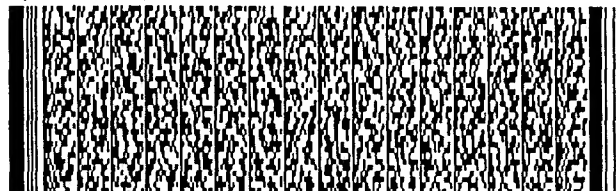
第 5/24 頁



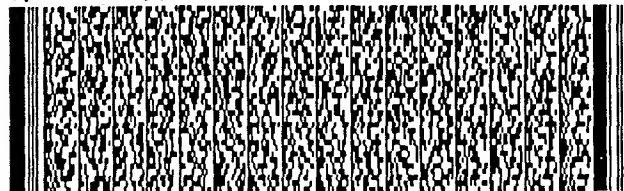
第 5/24 頁



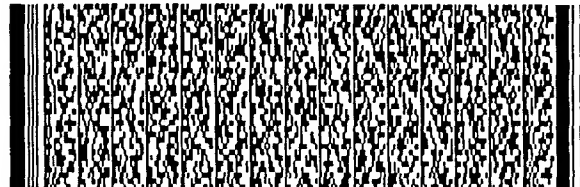
第 6/24 頁



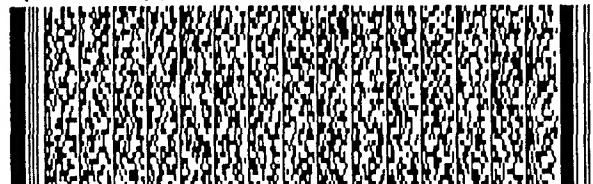
第 6/24 頁



第 7/24 頁



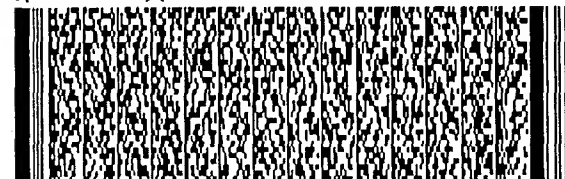
第 7/24 頁



第 8/24 頁



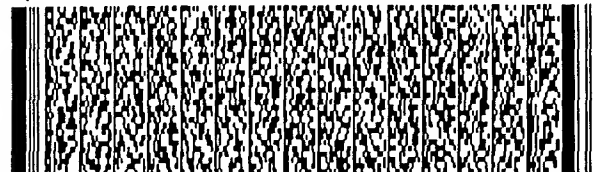
第 8/24 頁



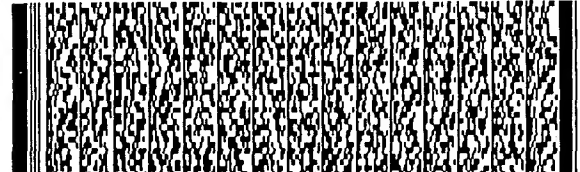
第 9/24 頁



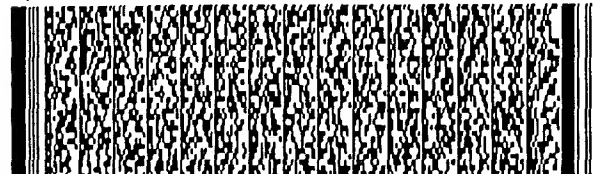
第 9/24 頁



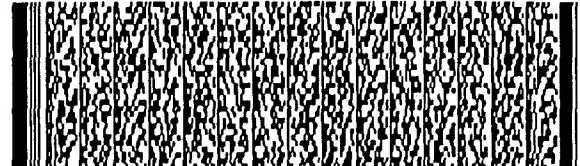
第 10/24 頁



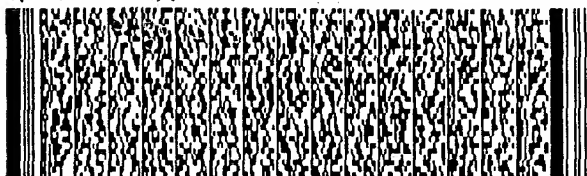
第 10/24 頁



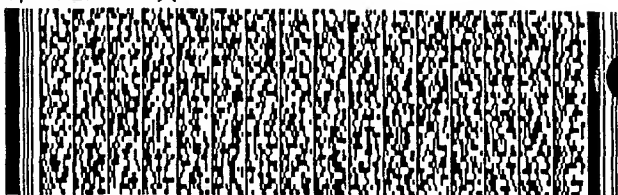
第 11/24 頁



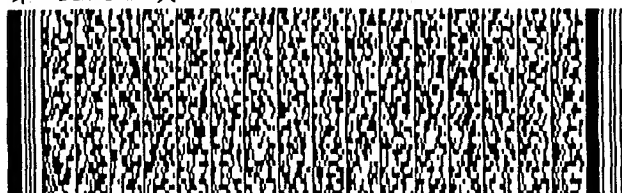
第 11/24 頁



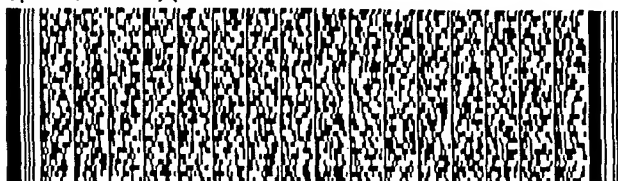
第 12/24 頁



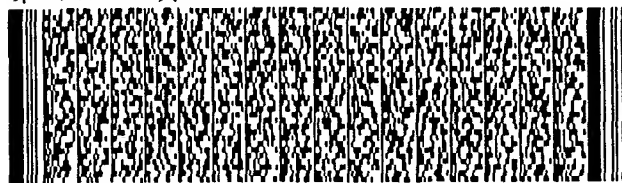
第 12/24 頁



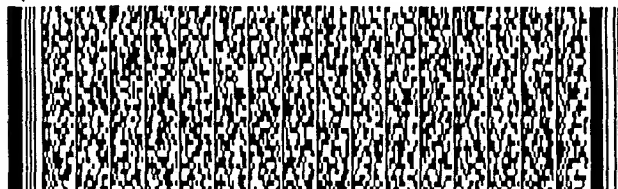
第 13/24 頁



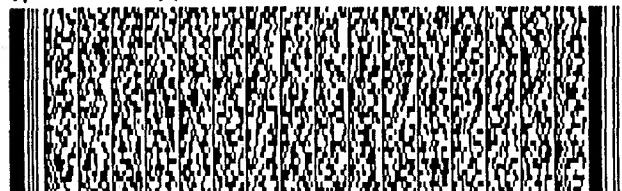
第 13/24 頁



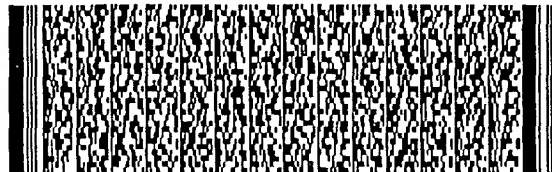
第 14/24 頁



第 14/24 頁



第 15/24 頁



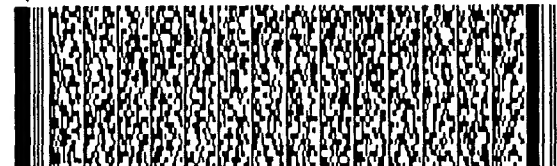
第 15/24 頁



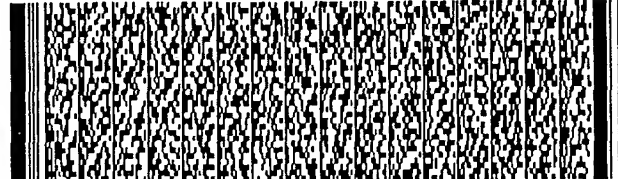
第 16/24 頁



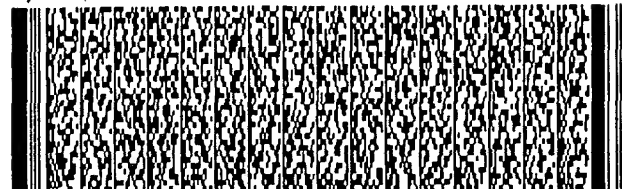
第 16/24 頁



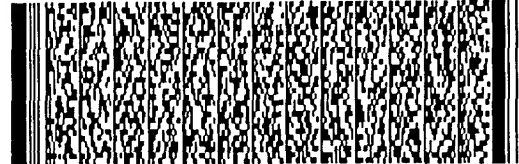
第 17/24 頁



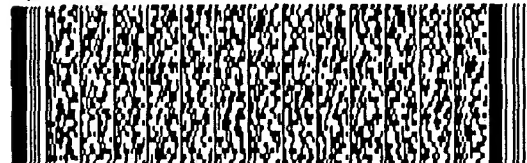
第 18/24 頁



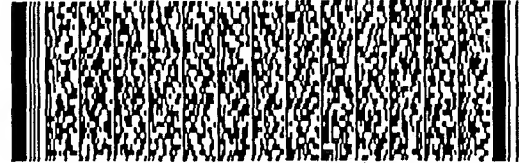
第 19/24 頁



第 19/24 頁

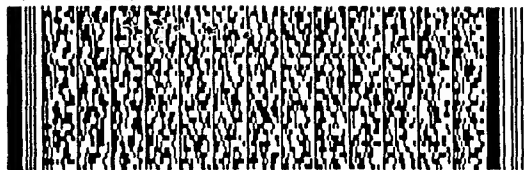


第 20/24 頁

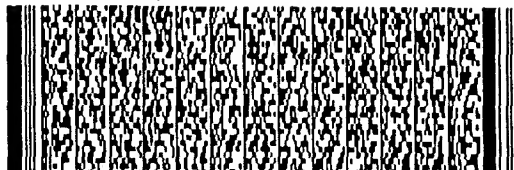




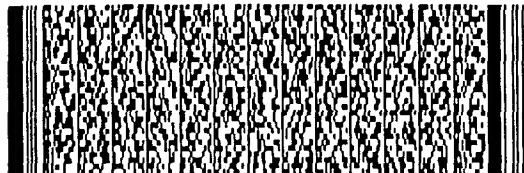
第 20/24 頁



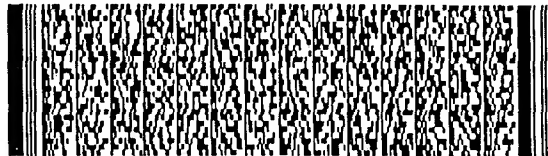
第 21/24 頁



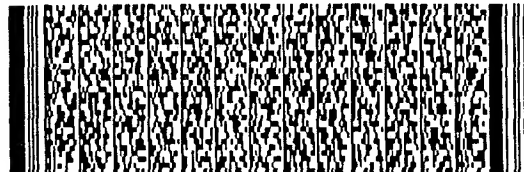
第 21/24 頁



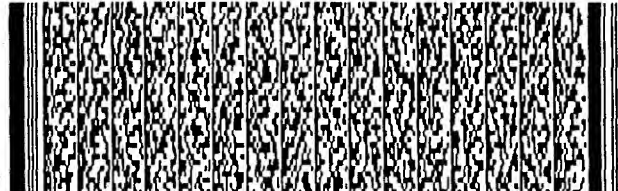
第 22/24 頁



第 22/24 頁



第 23/24 頁



第 24/24 頁

